

NEW DEVELOPMENTS IN THE THERAPY OF PARKINSON'S SYNDROME

NUOVI SVILUPPI NELLA TERAPIA DELLA SINDROME PARKINSONIANA

F. GERSTENBRAND, W. POEWI

University Clinic for Neurology Innsbruck (Austria)

Introduction

More than 15 years ago the initial discovery of levodopa, the most effective of Parkinson's Syndrome treatment (1, 2).

Meanwhile there is growing discontent about short-term and disadvantageous therapy. By combining levodopa with entine Decarboxylase inhibitors, levodopa it was possible to obtain satisfactory effects on motor symptoms and cardiac arrhythmia.

However, the initial effects on motor and non-motor symptoms, with reduction of levodopa concentration in the therapeutic level.

Little doubt that hold for a long time long-term L-dopa treatment disadvantages.

Finally, there are typical so-called "on-off" phenomenon being the "on-off" phenomenon being the "on-off" phenomenon. Whether the progressive decline observed in many Parkinson patients on levodopa therapy, continues a reflection of merely reflects the natural disease remains a matter of debate. There is no doubt about a progressive efficacy during long-term L-dopa therapy: the therapeutic response to L-dopa appeared as in end-stage Parkinsonism. In efficacy of levodopa usually begins years of treatment.

These shortcomings of chronic levodopa therapy have led to increasing efforts in modes of antiparkinsonian therapy.

Introduzione

Più di 15 anni addietro l'introduzione della terapia sostitutiva con alti dosaggi di L-dopa orale nella sindrome di Parkinson, venne considerata un passo rivoluzionario.^{1-3, 10} Tuttavia adesso vi sono delle difficoltà sempre crescenti determinate dall'insufficienza e dagli svantaggi di questa terapia. Associando la L-dopa con inibitori periferici della decarbossilasi come il benserazide o il carbidopa è stato possibile minimizzare reazioni collaterali iniziali come nausea, vomito, ipotensione ed aritmie cardiache.

Tuttavia, effetti collaterali *centrali* sotto forma di discinesie e sintomi psichiatrici, possono ancora richiedere una riduzione del dosaggio L-dopa, spesso sotto il livello terapeutico desiderato, il che comporta un ulteriore svantaggio considerato il trattamento a lungo termine.¹⁴

Esistono infine le complicazioni tardive della terapia sostitutiva L-dopa^{1, 3, 10} delle quali il fenomeno « on-off » è il più notevole. Rimane ancora argomento di discussione se la demenza progressiva che si osserva in molti pazienti parkinsoniani in terapia cronica con L-dopa, sia una complicazione causata dalla L-dopa stessa o costituisca il decorso naturale della malattia.

Comunque non vi è dubbio circa una perdita progressiva di efficacia fino alla scomparsa totale durante il trattamento a lungo termine con L-dopa, come nel parkinsonismo allo stadio finale.¹⁴ La mancanza di efficacia di L-dopa comincia di solito dopo 3 anni di trattamento. Questi svantaggi della terapia con L-dopa hanno determinato i presupposti per la ricerca e la messa a punto di nuove terapie antiparkinsoniane.

NEW DEVELOPMENTS IN THE THERAPY OF PARKINSON'S SYNDROME

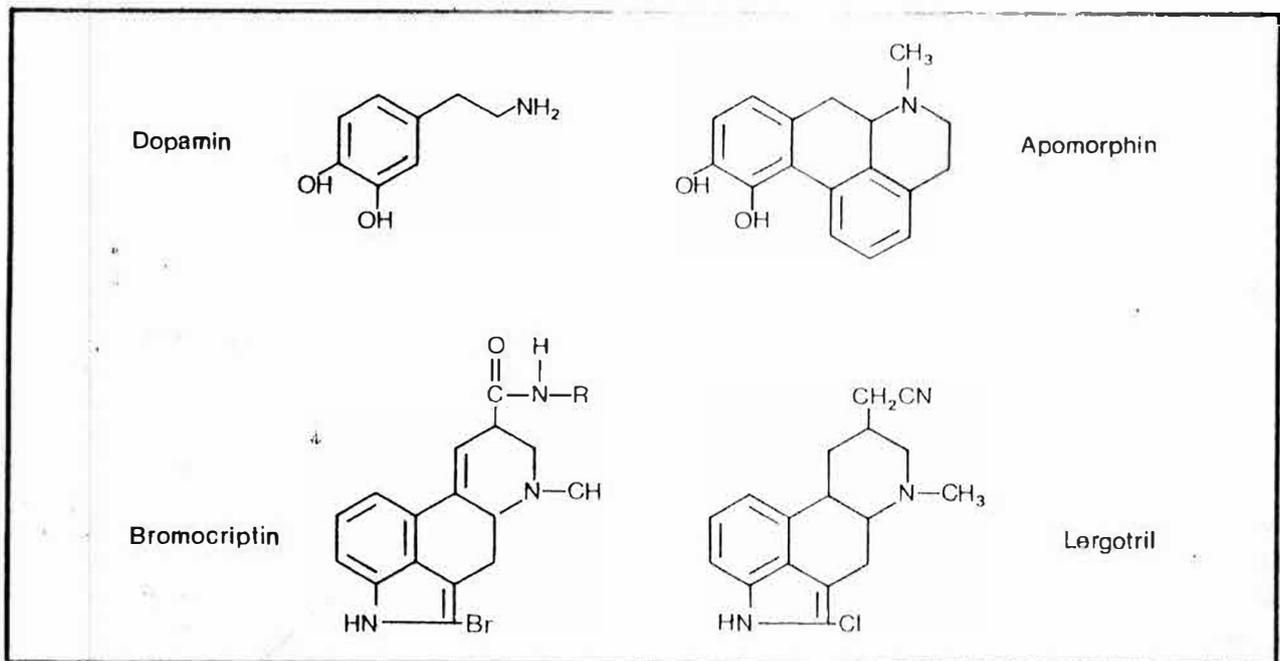


Fig. 1 - Structural similarities between dopamin, apomorphine, bromocriptine and lergotril.

New therapeutic concepts in Parkinson's Syndrome

The introduction of new substances into anti-parkinson-therapy reflects the exciting development of neuropharmacology that has taken place in the past decade. Still Dopamine-deficiency in the striatum is the center of the pathophysiological concept of parkinsonism.¹⁷ However, besides levodopa substitution, other therapeutic concepts have arisen on this basis,⁹ concerning the development of dopaminergic agonists as well as the introduction of specific inhibitors of the dopamine breakdown enzyme MAO-B.

The role of GABA in the pathophysiology of parkinsonism is unclear, a reduced concentration of this transmitter in the brain of Parkinson patients could be proven, however. At the same

Nuove terapie nella sindrome parkinsoniana

L'introduzione di nuove sostanze nella terapia anti-parkinson dimostra il sorprendente sviluppo che ha avuto la neurofarmacologia negli ultimi 10 anni. La deficienza di dopamina nello striato è ancora al centro della patogenesi del parkinsonismo.¹⁷ Comunque accanto alla terapia, sono stati sviluppati, su tale base, altri concetti terapeutici⁹ riguardanti l'utilizzazione di agonisti recettoriali dopaminergici come pure l'introduzione di inibitori specifici come la dopamina breakdown enzima MAO-B. La funzione del GABA nella patogenesi del parkinsonismo non è chiara, comunque può essere dimostrata una concentrazione ridotta di questo neurotrasmettitore nel cervello dei pazienti parkinsoniani. Nello stesso tempo l'acido valproico costituisce

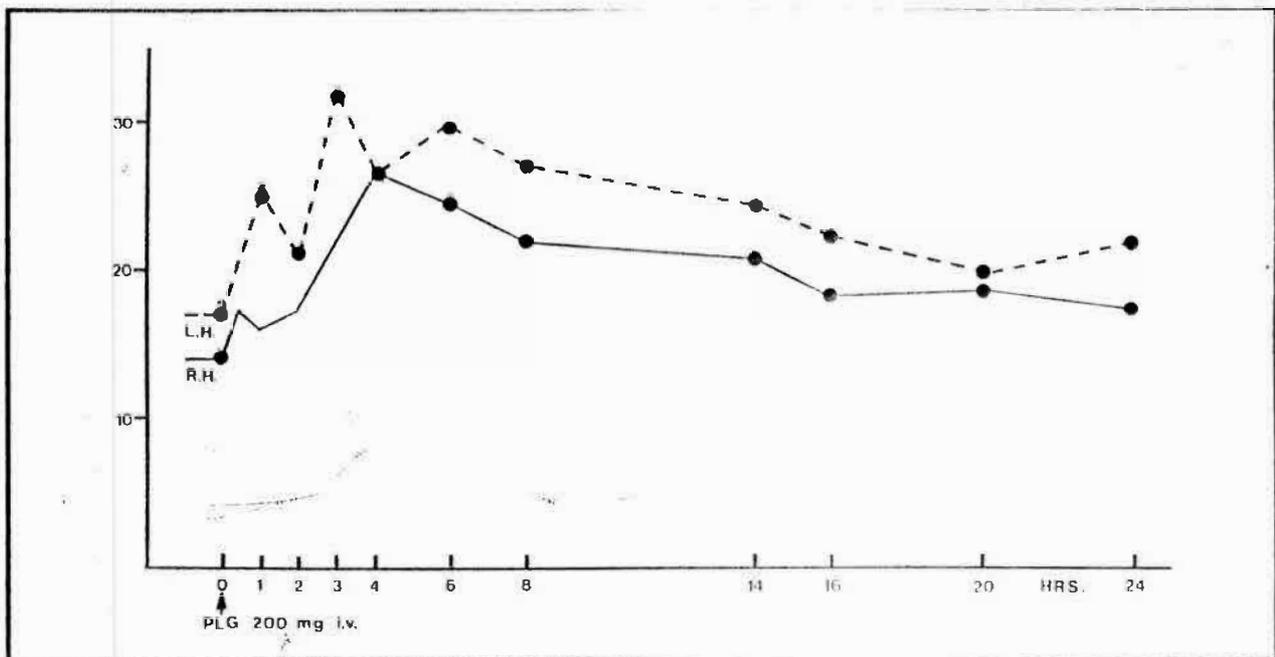
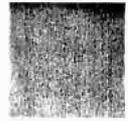


Fig. 2 - Score of the Gruenberger Motoric Test over 24 hours after i.v. injection of 200 mg PLG (Patient M.K., 61 years, Parkinson-Syndrome) R.H. = right hand, L.H. = left hand.

time, valproic acid constitutes a clinically effective inhibitor of GABA-breakdown.²

These therapeutic concepts may be essentially widened by first experimental and clinical experiences with neuropeptides. These agents probably do not only serve as neurotransmitters in the central nervous system but may constitute the so-called neuromodulators, which may cause changes in the post-synaptic membrane of longer duration that may in turn alter the receptor-response to a neurotransmitter.⁶ Among these neuropeptides the melanocyte inhibiting factor (M.I.F.) and the enkephalins could be of significance in antiparkinson therapy.

Another substance with modifying properties on the membrane of nigro-striatal neurons is CDP-choline¹⁷ —its effectiveness in the therapy of parkinsonism could already be demonstrated in clinical trials.¹⁸

un inibitore del breakdown-GABA clinicamente efficace.² Questi concetti terapeutici possono essere ampliati con i primi lavori sperimentali e clinici con i neuropeptidi. Questi agenti, probabilmente non agiscono soltanto come neurotrasmettitori, ma probabilmente come cosiddetti neuromodulatori, i quali possono causare modificazioni di durata più lunga nella membrana post-sinaptica, le quali a loro volta possono alterare la risposta del recettore al neurotrasmettitore.⁶ Fra questi neuropeptidi il fattore inibente del melanocita (M.I.F.) e le encefaline, possono essere importanti nella terapia antiparkinson.

Un'altra sostanza con proprietà modificatrici sulla membrana dei neuroni nigro-striatali è la CDP-colina¹⁷ la cui efficacia nella terapia del parkinsonismo è stata già dimostrata in sperimentazioni cliniche.¹⁸

Dopaminergic agonists

According to several Authors the progressive loss of effectiveness of levodopa during long term treatment of Parkinson's Syndrome may be due to a progressive degeneration of nigro-striatal neurons which are necessary for synthesis of Dopamine from exogenous levodopa.²⁷⁻²⁹ According to this theory a dopaminergic agonist with permeability to the blood-brain barrier should be effective even in parkinsonian patients with declining clinical response to levodopa. Apomorphine was the first dopaminergic agonist to be clinically tested. However, the substance shows nephrotoxicity at the required dose range. Its derivative, N-propyl-norapomorphine¹³ is also only of limited clinical usefulness.

Much more promising are the experiences with another dopaminergic agonist, with the imidazole alkaloid Bromocriptine. The substance was initially tested as inhibitor of prolactin secretion. Corrodi and co-workers¹² were able to demonstrate that it is an effective dopaminergic agonist in rat striatum. Since their clinical trial by Calne and co-workers^{10,11} as well as by Liebermann and co-workers^{25,26} clearly showed that Bromocriptine is effective in the therapy of Parkinson's Syndrome, Bromocriptine is of clinical usefulness especially in patients showing a declining response to levodopa substitution, who can be re-compensated by Bromocriptine therapy. Another indication for Bromocriptine therapy is in cases that by doubling the «on-off» phenomenon in discontinuous, or chronic levodopa treatment. It is now well known that additional Bromocriptine to a low dosage may reduce in dosage, can produce an «on-off». The best clinical effects of Bromocriptine treatment can be achieved when the drug is combined with levodopa. The mean daily doses of Bromocriptine required lie between 40 and 60 mg while levodopa can be reduced by approximately 40%. In individual patients high dose Bromocriptine monotherapy of up to 100 mg daily can produce more permanent compensation for levodopa therapy.

Agonisti dopaminergici

Secondo alcuni Autori la progressiva perdita di efficacia di L-dopa durante il trattamento a lungo termine nella sindrome parkinsoniana, sarebbe dovuta ad una degenerazione progressiva dei neuroni nigro-striatali che sono necessari per la sintesi di dopamina da L-dopa esogeno.^{26, 29} Secondo questa teoria, un agonista dopaminergico, capace di attraversare la barriera emato-encefalica potrebbe essere efficace anche nei parkinsoniani con un deterioramento della risposta clinica alla L-dopa.

L'apomorfina è stato il primo agonista dopaminergico ad essere saggiato clinicamente.^{13, 16} Comunque, la sostanza ha dimostrato di essere nefrotossica nello schema di dosaggio richiesto. Il suo derivato N-propyl-norapomorphine¹³ è anche di utilità clinica limitata.

Molto più promettenti sono stati gli esperimenti con un altro agonista dopaminergico, la bromocriptina, alcaloide derivato dalla ergotina. La sostanza è stata saggiata inizialmente come inibitore della secrezione di prolattina, ma Corrodi e Coll.¹² sono stati in grado di dimostrare che è un agonista dopaminergico efficace nello striato di ratto. Da allora, sperimentazioni cliniche eseguite da Calne e Coll.^{10, 11} come pure da Liebermann e Coll.^{25, 26} hanno chiaramente dimostrato l'efficacia della bromocriptina nella sindrome parkinsoniana. La bromocriptina si è rivelata utile specialmente sui pazienti con risposta clinica insoddisfacente alla L-dopa. La terapia con bromocriptina è indicata anche nei casi in cui si manifesta il fenomeno «on-off» o nelle discinesie che si manifestano nel trattamento cronico con L-dopa. E' in questi pazienti che dosi aggiuntive di bromocriptina accompagnate a basse dosi di L-dopa possono dare buoni risultati.¹¹ Infatti i migliori risultati vengono ottenuti con l'associazione dei due farmaci. Le dosi giornaliere medie di bromocriptina sono fra 40 e 60 mg, mentre la L-dopa può essere ridotta di circa il 40%. In alcuni casi la monoterapia con bromocriptina ad alto dosaggio, fino a 100 mg/die, fa ottenere un miglioramento corrispondente a quello della terapia con L-dopa.

The most prominent side effects (nausea, vomiting, orthostatic hypotension) of Bromocriptine are orthostatic hypotension, which sometimes can be overcome by mineral and psychiatric disturbances, which are not necessary to discontinue Bromocriptine. Side effects parallel those known from Levodopa, but however, with Bromocriptine monoamine therapy they are somewhat more pronounced. Dyskinesias are observed less frequently with bromocriptine than with Levodopa. The "on-off" phenomenon has not been described with bromocriptine treatment. Clinical experience with Lergotrile, another ergot alkaloid, is also positive.²⁸ The drug possesses neuroprotective properties, which is severely limiting in clinical use.

MAO Inhibitors

Based on the Dopamine deficiency theory of Parkinson's Syndrome it seems a logical therapeutic approach to increase brain dopamine levels by application of inhibitors of its degrading enzymes. Among these enzymes the monoamine oxidase (MAO) plays an important part.

Early clinical trials with inhibitors of monoamine oxidase in parkinsonism showed promising results, but were discontinued because of severe side effects. Side effects were due to increased concentrations of peripheral and central norepinephrine and serotonin which also are normally degraded by monoamine oxidase.

New therapeutic possibilities finally appeared when the isoenzymes of MAO with different substrate specificity were discovered. While type A monoamine oxidase mainly catabolizes norepinephrine and serotonin, type B is responsible for dopamine breakdown without significantly influencing norepinephrine or serotonin. Since most of the monoamine oxidase belongs to the B type, the specific blockade of this enzyme results in increased cerebral dopamine concentrations.

Clinical experiences with L-deprenil, a specific inhibitor of MAO-B, have indeed shown a pronounced

Gli effetti collaterali più evidenti, che limitano l'uso della bromocriptina sono l'ipotensione ortostatica, che talvolta può essere superata con corticoidi minerali, e disturbi psichiatrici, che spesso obbligano alla sospensione della terapia. Questi effetti collaterali, simili a quelli causati dalla L-dopa, con terapia mono o combinata di bromocriptina sono in qualche modo più evidenti, mentre le discinesie si osservano meno di frequente con la bromocriptina che con la L-dopa. Il fenomeno «on-off» non è stato osservato durante il trattamento con bromocriptina.

Esperimenti clinici con il lergotril, un altro alcaloide derivato dall'ergotina, sono meno estesi.²⁸ Il farmaco è nefrotossico, cosa che limita seriamente la sua utilizzazione clinica.³⁰

Inibitori MAO

Sulla base di un deficit di dopamina, è sembrato logico nella sindrome parkinsoniana, aumentare la concentrazione di dopamina cerebrale usando gli inibitori enzimatici. Fra questi enzimi la monoaminoossidasi ha un ruolo importante.

Sperimentazioni cliniche iniziali con inibitori MAO hanno dato risultati positivi²⁹ ma sono state sospese a causa di gravi effetti collaterali.

Questi erano dovuti ad aumentate concentrazioni centrali e periferiche di norepinefrina e serotonina, che sono anche catabolizzate normalmente dalla monoaminoossidasi. Nuove possibilità terapeutiche si sono rivelate quando sono stati scoperti degli isoenzimi delle MAO con *differente specificità del substrato* mentre la monoaminoossidasi di tipo A catabolizza principalmente la norepinefrina e la serotonina, quella di tipo B è responsabile del breakdown di dopamina senza influenzare significativamente la norepinefrina o la serotonina. Dal momento che la maggior parte della monoaminoossidasi appartiene al tipo B il blocco specifico di questo enzima dà come risultato aumentate concentrazioni di dopamina cerebrale.

Sperimentazioni cliniche con L-deprenil, un inibitore specifico delle MAO-B hanno mostrato indubbia-



effect on levodopa therapy.^{6,7} Whether L-deprenil is also effective in instances of diminished levodopa-response is not yet decided and neither its influence on the «on-off» phenomenon.

Beta adrenergic blocking agents

The exact mechanism of action of Beta-adrenergic blocking agents in parkinsonism, especially on Parkinson tremor, is not nearly as clear as it is with the before mentioned drugs. Hypotheses about a peripheral mechanism exist as well as such suggesting a central site of action.^{12,13}

In 1952 Barcroft pointed to the tremor potentiating effect of stress, emotions as well as of epinephrine and norepinephrine.⁴ He drew the conclusion that blockade of adrenergic receptors should reduce tremor. Owen and Marsden¹⁷ demonstrated the positive effect of propranolol on parkinsonian tremor in a controlled study. These results are supported by a number of other observations on the efficacy of Beta-adrenergic blocking agents in parkinsonian tremor.^{1,2,14} In our own clinical trials we could observe that the combination of levodopa substitution with Beta-adrenergic blocking agents produces additional improvement not only on tremor but occasionally also on the other Parkinson symptoms.^{21,23}

Neuropeptides

The discovery of peptidergic neurons in the central nervous system has also initiated new developments in the neuropharmacology of the extrapyramidal system. The experimental and early clinical research on neuropeptides is one of the most exciting features in the search for new therapeutic concepts for parkinsonism. An early important observation was made by Cotzias and co-workers¹¹ who noticed the rapid deterioration of parkinsonian patients after i.v. injections of melanocyte stimulating hormone (M.S.H.). Shuster and co-workers found an increased plasma level of this hypothalamic hormone in Parkinson patients.¹⁰ These observations led to

mente un effetto di potenziamento della L-dopa terapia.^{6,7} Se lo L-deprenil sia anche efficace nei casi in cui si ha una diminuita risposta alla L-dopa, non è stato ancora dimostrato, e la sua influenza sul fenomeno «on-off».

Agenti bloccati beta-adrenergici

L'esatto meccanismo di azione di questi agenti nel parkinsonismo, specialmente nel tremore non è chiaro come quello dei farmaci prima descritti. Esistono sia ipotesi su un meccanismo di azione periferico sia un punto di azione centrale.^{12,13}

Barcroft, nel 1952 mise in evidenza l'effetto potenziante dello stesso e delle emozioni sul tremore, come quello dell'epinefrina e della norepinefrina,⁴ pervenendo alla conclusione che il blocco dei recettori adrenergici dovrebbe ridurre il tremore.

Owen e Marsden¹⁷ hanno dimostrato in uno studio controllato, l'effetto positivo del propranololo sul tremore parkinsoniano. Questi risultati sono sostenuti da altre osservazioni sull'efficacia di agenti bloccanti beta-adrenergici sul tremore parkinsoniano.^{1,2,14} Nelle nostre sperimentazioni cliniche abbiamo potuto osservare che l'associazione della L-dopa con agenti bloccanti beta-adrenergici provoca ulteriori miglioramenti non solo sul tremore, ma talvolta anche sugli altri sintomi del Parkinson.^{21,23}

Neuropeptidi

La scoperta di neuroni peptidergici nel sistema nervoso centrale ha dato luogo a nuovi sviluppi nella neurofarmacologia del sistema extrapiramidale. La ricerca sperimentale e quella clinica iniziale sui neuropeptidi è uno degli aspetti più interessanti per la messa a punto di nuove terapie antiparkinson. Una importante osservazione iniziale è stata fatta da Cotzias e Coll,¹¹ che hanno notato un rapido peggioramento nei pazienti parkinsoniani dopo iniezioni e.v. di ormone che stimola il melanocito (M.S.H.). Shuster e Coll. hanno trovato nei pazienti parkinsoniani, un aumentato livello plasmatico di questo ormone ipotalamico.¹⁰ Queste osser-

clinical trials with the melanocyte inhibiting factor (M.I.F.) — a peptide of the structure L-prolyl-leucyl-L-glycineamide (PLG) — in parkinsonism. Barbeau and Kastin²¹ could observe a positive influence on rigidity and akinesia after i.v. injection of 20 to 40 mg M.I.F. within hours. In a few patients tremor improved as well. The improvement ranged around 20% and lasted 2 to 3 days. Increasing the dosage of PLG from 20 to 40 mg up to 400 mg by our group^{22, 23} as well as by Barbeau² brought impressive confirmation of the therapeutic effect.

In our first trial 10 patients received 400 mg PLG as a continuous 24 hours infusion over 10 days without additional anti-Parkinson therapy. In 9 patients a positive therapeutic effect was apparent. 7 patients showed improvement of rigidity and akinesia ranging between 50% and 75%. The improvement of tremor was less prominent. A depot effect could be demonstrated for 3 weeks after the trial. In additional clinical studies by Barbeau² and our group²⁴ a levodopa potentiating effect of M.I.F. could be demonstrated. Intravenous injections of 200 to 400 mg PLG in patients on a stable levodopa substitution therapy produced immediate positive effects lasting for as long as 24 hours. Figure 2 shows the score in a motoric test over 24 hours after injection of 200 mg PLG in one of our patients.

Other peptide substances present in the striatum in high concentrations are substance P¹² — an undecapeptide — and the pentapeptides leucine-enkephaline and methionine-enkephaline.⁴³

The possible significance of these substances for the therapy of extrapyramidal diseases is not yet clear.

Cytidine diphosphate-choline

Manaka and co-workers demonstrated a positive effect of CDP-choline on the phospholipid metabolism of nigrostriatal neurons.⁴⁴ In animal experiments CDP-choline application significantly re-

vazioni hanno condotto a sperimentazioni cliniche col fattore melanocito inibente (M.I.F.) — nel parkinsonismo — un peptide della struttura L-prolyl-leucyl-L-glycineamide (PLG).

Barbeau e Kastin²¹ hanno potuto osservare una influenza positiva sulla rigidità e sull'acinesia dopo iniezione e.v. di 20-40 mg di M.I.F. nel giro di alcune ore. In pochi pazienti si è avuto anche un miglioramento del tremore, di circa il 20%, della durata di 2-3 giorni. Aumentando il dosaggio di PLG da 20 a 40 mg fino a 400 mg, il nostro gruppo^{22, 23} come quello di Barbeau² ha avuto una chiara conferma dell'effetto terapeutico.

Nella nostra sperimentazione, 10 pazienti hanno ricevuto 400 mg di PLG per infusione continua di 24 ore per 10 giorni senza terapia antiparkinson aggiuntiva. In 9 pazienti l'effetto terapeutico positivo è stato apparente; 7 pazienti hanno mostrato un miglioramento della rigidità e dell'acinesia che oscillava tra il 50 e il 75%. Meno evidente il miglioramento del tremore. Un effetto prolungato poteva essere dimostrato fino a 3 settimane dopo la sperimentazione. Ulteriori studi clinici compiuti da Barbeau e dal nostro gruppo²⁴ hanno dimostrato un effetto potenziante della L-dopa sull'M.I.F. Iniezioni e.v. da 200 a 400 mg di PLG in pazienti in terapia L-dopa hanno dato effetti positivi immediati della durata di 24 ore.

La figura 2 mostra il punteggio di un test motorio oltre 24 ore dopo l'iniezione di 200 mg di PLG in uno dei nostri pazienti.

Altri peptidi presenti nello striato in alte concentrazioni sono la sostanza P¹² — un decapeptide — ed i pentapeptidi leucina-enkefalina e metionina-enkefalina.⁴³

Non è ancora chiaro il possibile significato di queste sostanze nella terapia delle malattie extrapiramidali.

Citidina difosfato colina

Manaka e Coll. hanno dimostrato l'effetto positivo della CDP-colina sul metabolismo fosfolipidico dei neuroni nigro striatali.⁴⁴ In esperimenti condotti sugli animali l'uso della CDP-colina ha ridotto signifi-

NEW DEVELOPMENTS IN THE THERAPY OF PARKINSON'S SYNDROME

duced the decrease in striatal dopamine concentration after experimental degeneration of substantia nigra cells. An influence of CDP-choline on the dopamine production and dopamine transport in nigro-striatal neurons was postulated.

In our own first clinical trial with CDP-choline in Parkinson's Syndrome the substance was given to 10 patients intravenously over 30 days in a dose range of 500 mg to 1000 mg daily.

5 patients received CDP-choline as sole antiparkinson agent while in the other five levodopa was added for the last 10 days. Results showed that CDP-choline was effective as sole antiparkinson therapy as well as in combination with levodopa.

In a second clinical trial we compared therapeutic results in two groups of parkinsonian patients being treated with a combination of 1000 mg CDP-choline i.v. daily and oral levodopa.

In one group levodopa dosage was kept constant over the study period of 5 weeks while in the other levodopa was reduced by 50% after the first week. No significant differences in clinical and motor parameters could be observed between the two groups. We interpret this as an «levodopa saving» effect of CDP-choline.

Conclusion

For almost 20 years, therapy of Parkinson's disease has centered around levodopa substitution. More and more there are first signs of a change in the attitude towards this form of therapy. High dose chronic levodopa treatment of Parkinson's Syndrome has created new problems, the «on-off» phenomenon, the dyskinesias and the progressive decline in therapeutic effectiveness being the most prominent.

The dopaminergic agonists seem to open a way out of some of the problems of long-term levodopa treatment. How long these substances can, however, compensate for a declining levodopa effect is an unanswered question. It is also not known whether

effettivamente la diminuzione della concentrazione di dopamina nello striato, dopo degenerazione sperimentale delle cellule della substantia nigra. È stata evidenziata una influenza della CDP-colina sulla produzione di dopamina e sul trasporto di dopamina nei neuroni nigro-striatali.

Nella nostra prima ricerca clinica con CDP-colina nel morbo di Parkinson, il farmaco è stato somministrato per via endovenosa a 10 pazienti alla dose di 500-1000 mg/die per 30 giorni: 5 pazienti hanno ricevuto solo CDP-colina, quale farmaco antiparkinsoniano, mentre gli altri 5 sono stati trattati con CDP-colina + L-dopa per gli ultimi 10 giorni. I risultati ottenuti hanno dimostrato l'efficacia terapeutica della CDP-colina sia da sola che in associazione con L-dopa.¹²

In una ricerca successiva sono stati messi a confronto i risultati riscontrati in 2 gruppi di 20 pazienti, affetti da morbo di Parkinson, e trattati con 1000 mg/die di CDP-colina e.v. e L-dopa per os. In un gruppo il dosaggio di L-dopa è stato tenuto costante per tutta la durata del trattamento (5 settimane); nell'altro è stato dimezzato dopo la prima settimana.

Nessuna differenza significativa è stata osservata sia per quanto concerne i parametri clinici che di laboratorio.

Questo comportamento viene da noi interpretato come effetto «L-dopa - saving» (risparmio di L-dopa) da parte della CDP-colina.

Conclusioni

Per circa 20 anni la terapia del Parkinson si è concentrata sulla terapia sostitutiva con L-dopa; adesso si hanno i primi segni di un cambiamento nei riguardi di questo tipo di terapia.

Il trattamento cronico con alte dosi di L-dopa nella sindrome parkinsoniana ha creato nuovi problemi tra cui il fenomeno «on-off», le discinesie e la progressiva diminuzione di efficacia terapeutica sono i più importanti. Gli agonisti dopaminergici

NEW DEVELOPMENTS IN THE THERAPY OF PARKINSON'S SYNDROME

they have similar long term effects as Levodopa itself.

Even though dopamine deficiency is the central pathogenetic factor in parkinsonism, only a further understanding of the complex interactions of the different neurotransmitters and neuromodulators in the nigro-striatal system can throw full light into the pathophysiology of parkinsonism and lead to new therapeutic concepts. Besides dopamine GABA, Acetylcholine, Serotonine and Glycine are all transmitters in the basal ganglia. Furthermore the striatum contains enkephaline receptors in high concentration. The interactions of all these substances in the physiological balance of the extrapyramidal system is still widely unknown. It seems, however, that the pharmacology of neuropeptides could bring about a new era in Parkinson research and a generally Parkinson therapy.

sembrano offrire una speranza per alcuni problemi riguardanti il trattamento a lungo termine con Levodopa: per quanto tempo queste sostanze possano compensare l'effetto ridotto di L-dopa è ancora una questione non risolta. Non si sa, inoltre, se essi abbiano effetti a lungo termine come la L-dopa stessa.

Anche se la mancanza di dopamina è il fattore patogenetico principale nel parkinsonismo, soltanto una ulteriore comprensione delle complesse interazioni dei differenti neurotrasmettitori e neuromodulatori nel sistema nigro-striatale, possono fare piena luce nella fisiopatologia del parkinsonismo e condurre a nuove soluzioni terapeutiche.

Oltre alla dopamina, GABA, acetilcolina, serotonina e glicina sono tutti trasmettitori nei gangli basali. Inoltre lo striato contiene recettori di enkefalina in alte concentrazioni.

Le interazioni di tutte queste sostanze nell'equilibrio fisiologico del sistema extrapiramidale sono ancora sconosciute. Sembra comunque, che la farmacologia dei neuropeptidi possa dare inizio ad una nuova era nella ricerca e nella terapia del Parkinson.

REFERENCES

- 1) Ambramsky O., Carmon A., Lavy S.: *Combined treatment of parkinsonian tremor with propranolol and Levodopa*. J. Neurol. Sci., 14: 491, 1971.
- 2) Barbeau A.: *Potentiation of L-Dopa effect by intravenous L-prolyl-leucyl-glycine amide in man*. Lancet, 2: 683, 1975.
- 3) Barbeau A.: *Parkinson's disease and parkinsonian syndroms*. Int. Congr. Neurol., Rome, 1961.
- 4) Barbeau A.: *Six years of high-level Levodopa therapy in severely akimetic parkinsonian patients*. Arch. Neurol., 33: 333, 1976.
- 5) Barcroft H., Peterson E., Schwab R.S.: *Action of adrenaline and noradrenaline on the tremor in Parkinson's disease*. Neurology, 2: 154, 1952.
- 6) Birkmayer W., Ambrozi L., Riederer P., Youdim M.B. II.: *Implications of combined treatment with «Madopar» and L-deprenil in Parkinson's disease. A long-term study*. Lancet, 1: 139, 1977.
- 7) Birkmayer W., Riederer P., Linauer M., Youdim M.B. II.: *The potentiation of the antiakimetic effect of L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, deprenil*. J. Neurol. Transm., 36: 403, 1975.
- 8) Birkmayer W., Homykiewicz O.: *Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (L-DOPA) - Effect bei der Parkinson-Akinese*. Wien. Klin. Wschr., 73: 787, 1961.
- 9) Calne DB.: *Developments in the pharmacology and therapeutics of parkinsonism*. Ann. Neurol., 1: 111, 1977.
- 10) Calne DB., Teuchenne P.F., Clavetia I. E., Eastman R., Greenacre J.E., Pottle A.: *Bromocriptine in parkinsonism*. Brit. Med. J., 4: 442, 1974.
- 11) Calne DB., Williams A.C., Neophytides A., Plotkin G., Nini I., Teuchenne P.F.: *Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine*. Lancet, 735, 1978.

Acta Neurologica - Seite 438



<https://books.google.at/books?id=BI4hAQAAMAAJ> - Diese Seite übersetzen
1985 - Snippet-Ansicht - Mehr Ausgaben

In: Poirier L. J., Sourkes T. L., Bedard P. D. (eds.): Advances in Neurology, 24, 489-497. Raven Press, **New York**, 1979. 8. Fahn S.: « On-Off » phenomenon with levodopa **therapy** in **parkinsonism**. « Neurology », 24, 431-441, 1974. 9. Gerstenbrand F., Poewe W.: **New developments** in the **therapy** of **Parkinson's syndrome**. « TB-today », 8, 59-68, 1981. 10. Gerstenbrand F., Ransmayr G., Poewe W.: Deprenyl (selegiline) in combination **treatment** of **Parkinson's disease**. « Acta Neur.